



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 195 29 604 A 1**

**DEUTSCHES
PATENTAMT**

21 Aktenzeichen: 195 29 604.4
22 Anmeldetag: 11. 8. 95
43 Offenlegungstag: 13. 2. 97

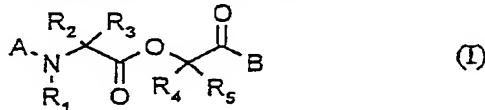
⑤1 Int. Cl. B:
C07K 11/00
A 01 N 37/44
A 01 N 43/34

⑦1 Anmelder:

72 Erfinder:
Jeschke, Peter, Dr., 51373 Leverkusen, DE;
Scherkenbeck, Jürgen, Dr., 51381 Leverkusen, DE;
Plant, Andrew, Dr., 51519 Odenthal, DE; Harder,
Achim, Dr. Dr., 51109 Köln, DE; Mencke, Norbert,
Dr., 51381 Leverkusen, DE

54 Endoparasitizide Mittel auf Basis von Didepsipeptiden, neue Didepsipeptide und ein Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Didesipeptiden der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



in welcher die Reste die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie neue Didepsipeptide und Verfahren zu deren Herstellung.

DE 19529604 A1

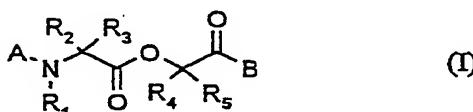
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Didepsipeptiden zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue Didepsipeptide und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5 Bestimmte Didepsipeptide sind als Ausgangsstoffe für endoparasitizid wirksame cyclische Depsipeptide (vgl. Totalsynthese von PF 1022 A: JP-Pat. 05 229 997; Makoto Ohyama et al, Biosci. Biotech. Biochem. 58 (6), 1994, S. 1193 – 1194; Makio Kobayashi et al, Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, S. 67 – 75; Stephen J. Nelson et al, J. Antibiotics 47, (11), 1994, S. 1322 – 1327; Cyclooctadepsipeptide: WO 93/19053; EP 0 634 408 A1; WO 94/19334; WO 95/07272; EP 626 375; EP 626 376; Cyclohexadepsipeptide: DE-OS 43 42 907; WO 93/25543) und offenkettiger Depsipeptide, beispielsweise Oktadepsipeptide (DE-OS 43 41 993), Hexadepsipeptide (DE-OS 43 41 992) oder Tetradepsipeptide (DE-OS 43 41 991) Gegenstand vorveröffentlichter Patentanmeldungen und Publikationen. Einige dieser o.g. Didepsipeptide sind ebenso Gegenstand nicht vorveröffentlichter deutscher Patentanmeldungen (P 44 40 193.0; P 44 01 389.2).

10 Die vorliegende Erfindung betrifft:

15 1. Die Verwendung von Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



25 in welcher

R¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

R¹ und R² gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

R² und R³ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist, A für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Formyl, Alkoxydicarbonyl oder für einen Rest der Gruppe G¹



45 steht,
worin

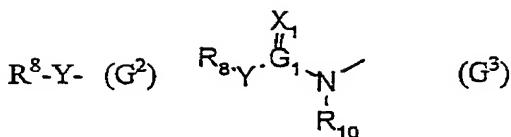


55 Carboxy, Thiocarboxy, $-\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$, $-\text{C}=\text{N}-\text{R}^6$, Sulfoxyl, Sulfonyl, $-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^7$ oder $\text{P}(\text{S})-\text{OR}^7$ bedeuten kann,

R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Alkylcarbonyl, Halogenalkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Nitro oder Cyan steht, und

R⁷ für Wasserstoff oder Alkyl steht, und

60 Q für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, oder gegebenenfalls für einen Rest aus der Gruppe G² und G³



5

steht,
worin

10



15

Carboxy, Thiocarboxy oder Sulfonyl bedeuten kann,
Y für Sauerstoff, Schwefel oder $-NR^9$ steht,
R⁸ für den Fall, daß Y für Stickstoff steht, eine über ein Stickstoffatom verknüpfte cyclische Aminogruppe bedeuten kann,

20

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

25

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6- oder 7-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxy, Sulfonyl, Carbonyl, $-N-O$, $-N=$, $-NR^{11}$ oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

25

R¹⁰ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

30

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkoxy carbonyl, Alkyl carbonyl, Cycloalkyl carbonyl, Cyan, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, steht, und

B für Hydroxy, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Cycloalkyloxy, Cycloalkylalkyloxy, Aryloxy-, Arylalkyloxy, Hetarylloxy, Hetarylalkyloxy stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, steht, oder

35

für die Reste $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$ und $-NR^{15}-OR^{16}$ steht,

in denen

40

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkyl carbonyl, Alkylsulfonyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Aryl carbonyl, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetaryl carbonyl, Hetaryl sulfonyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen oder R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxy, Sulfonyl, Carbonyl, $-N-O$, $-N=$, $-NR^{11}$ oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

45

R¹⁴ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,

50

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkyl carbonyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Arylalkyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, bedeuten,

55

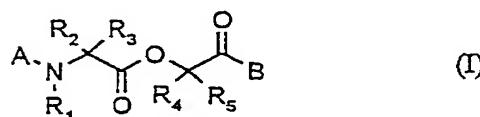
R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam mit der angrenzenden N-O-Gruppe für einen carbocyclischen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

60

Bevorzugt verwendet werden Didepsipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



55

in welcher

65

R¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, C₃-6-Cycloalkyl, Aryl-C₁-2-alkyl oder Het-C₁-2-alkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen, R¹ und R² gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Schwefel, unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, C₁-4-Alkanoyloxyalkyl, C₁-2-Alkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, C₁-2-Alkylthioalkyl, C₁-2-Alkylsulfinylalkyl, C₁-2-Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl,

C_1-6 -Alkylaminoalkyl, C_1-6 -Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier C_1-2 -Alkyreste substituiert sein kann, C_1-4 -Alkoxycarbonylaminoalkyl, C_2-6 -Alkenyl, C_3-6 -Cycloalkyl, C_3-6 -Cycloalkyl-C $_1-2$ -alkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C $_1-2$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C $_1-2$ -alkyl stehen, oder

5 R^2 und R^3 gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen,
 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, C_1-4 -Alkanoyloxyalkyl, C_1-2 -Alkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, C_1-2 -Alkylthioalkyl, C_1-2 -Alkylsulfinylalkyl, C_1-2 -Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, C_1-6 -Alkylaminoalkyl, C_1-6 -Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier C_1-2 -Alkyreste substituiert sein kann, C_1-4 -Alkoxycarbonylaminoalkyl, C_2-6 -Alkenyl, C_3-6 -Cycloalkyl, C_3-6 -Cycloalkyl-C $_1-2$ -alkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C $_1-2$ -alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C $_1-2$ -alkyl stehen, oder
 R^4 und R^5 gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen,
A für Wasserstoff, C_1-6 -Alkyl, Aryl-C $_1-2$ -alkyl, Formyl, C_1-4 -Alkoxydicarbonyl oder für einen Rest der Gruppe

15 G^1

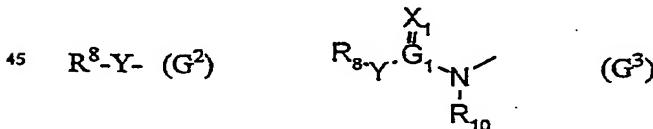


steht,
worin

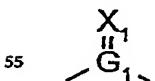
25



30 Carboxy, Thiocarboxy, $-C=CH-NO_2$, $-C=CH-CN$, $-C=N-R^6$,
Sulfoxyl, Sulfonyl, $-P(O)-OR^7$ oder $P(S)-OR^7$ bedeuten kann,
 R^6 für Wasserstoff, Hydroxy, C_1-4 -Alkoxy, C_1-4 -Alkylcarbonyl, C_1-4 -Halogenalkylcarbonyl, C_1-4 -Alkylsulfonyl, Nitro oder Cyan steht, und
35 R^7 für Wasserstoff oder C_1-4 -Alkyl steht, und
Q für geradkettiges oder verzweigtes C_1-6 -Alkyl, C_1-6 -Halogenalkyl, Hydroxy-C $_1-6$ -alkyl, C_1-4 -Alkanoyloxy-C $_1-6$ -alkyl, C_1-2 -Alkoxy-C $_1-6$ -alkyl, Mercapto-C $_1-6$ -alkyl, C_1-2 -Alkylthio-C $_1-6$ -alkyl, C_1-2 -Alkylsulfinyl-C $_1-6$ -alkyl, C_1-2 -Alkylsulfonyl-C $_1-6$ -alkyl, Carboxy-C $_1-6$ -alkyl, Carbamoyl-C $_1-6$ -alkyl, Amino-C $_1-6$ -alkyl, C_1-6 -Alkylamino-C $_1-6$ -alkyl, C_1-6 -Dialkylaminoalkyl, C_2-6 -Alkenyl, C_2-6 -Alkinyl, C_2-6 -Halogenalkenyl,
40 C_3-6 -Cycloalkyl, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C $_1-2$ -alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C $_1-2$ -alkyl, oder gegebenenfalls für einen Rest aus der Gruppe G^2 und G^3



50 steht,
worin



Carboxy, Thiocarboxy oder Sulfonyl bedeuten kann,
Y für Sauerstoff, Schwefel oder $-NR^9$ steht,
60 R^8 für den Fall, daß Y für Stickstoff steht, eine über ein Stickstoffatom verknüpfte cyclische Aminogruppe bedeuten kann,
 R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_1-6 -Alkyl, C_1-6 -Alkenyl, C_1-6 -Alkinyl, C_3-6 -Cycloalkyl, C_3-6 -Cycloalkyl-C $_1-2$ -alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder
65 R^8 und R^9 gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6- oder 7-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl, Sulfonyl, Carbonyl, $-N-O$, $-N=$, $-NR^{11}$ oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,